

**FORMULASI SEDIAAN TABLET *FAST DISINTEGRATING*
ANTASIDA DENGAN PRIMOJEL® SEBAGAI BAHAN
PENGHANCUR DAN STARCH 1500 SEBAGAI BAHAN PENGISI**

SKRIPSI



Oleh :

**APRILIA DWI RAHARDIANTI
K 100060165**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Maag (radang lambung) atau *gastritis* adalah gejala penyakit yang menyerang lambung dikarenakan terjadinya luka atau peradangan pada lambung yang menyebabkan rasa sakit dan perih pada perut. Gejala pada penyakit maag adalah mual, muntah, nyeri dan kembung pada perut. Hal ini disebabkan karena produksi asam lambung meningkat disertai adanya luka pada lambung sehingga diperlukan obat untuk mengatasi gejala tersebut. Salah satu obat yang dapat mengatasi penyakit maag dan umum digunakan adalah antasida (Anonim, 2009).

Antasida bekerja dengan cara menetralkan asam lambung dan menginaktifkan pepsin, sehingga rasa nyeri ulu hati akibat iritasi oleh asam lambung dan pepsin berkurang. Antasida umumnya merupakan kombinasi aluminium hidroksida dan magnesium hidroksida, untuk menghindari efek samping masing-masing zat aktif tersebut (Darsono, 2009). Begitu ditelan, antasida (kombinasi aluminium dan magnesium hidroksida) bereaksi dengan cepat menetralkan asam lambung, sehingga obat golongan ini cocok untuk mengatasi serangan maag yang sering datang secara tidak terduga. Sediaan yang ada dipasaran umumnya berbentuk suspensi dan tablet. Namun karena kedua sediaan tersebut dinilai kurang praktis dan efisien dalam penggunaannya maka dibuat sediaan tablet *fast disintegrating* atau disebut juga *fast disintegrating tablet* (FDT) yang merupakan bentuk sediaan yang baru berkembang saat ini.

Penggunaan *fast disintegrating tablet* sangat bermanfaat bagi penderita maag karena obat ini didesain untuk dapat hancur dengan cepat yaitu kurang dari 1 menit dengan atau tanpa bantuan air. Bentuk dan rasa *fast disintegrating tablet* lebih disukai karena penggunaannya sangat menguntungkan, terutama bagi penderita yang memiliki kesulitan dalam proses menelan obat karena tablet ini hancur seketika saat terkena air liur sehingga menjadi pasta yang lembut atau cair (suspensi), yang dapat memberikan rasa yang enak dalam mulut juga halus saat menelan obat ini (Fu *et al.*,2004).

Fast disintegrating tablet diformulasikan dengan bahan-bahan tambahan yang sesuai. Bahan tambahan yang diteliti dalam formulasi *fast disintegrating tablet* adalah bahan penghancur (*superdisintegrant*) dan bahan pengisi. Penggunaan *superdisintegrant* yaitu Primojel® dalam formulasi dapat meningkatkan waktu hancur tablet. Primojel® merupakan salah satu dari *superdisintegrant* yang efektif digunakan dalam pembuatan tablet secara granulasi basah maupun kempa langsung. Kemampuan bahan penghancur ini sangat baik yaitu memiliki daya pengembangnya yang cukup besar dengan masih menjaga keutuhan tabletnya, sehingga pengembangan tersebut memberikan dorongan ke daerah sekelilingnya sehingga membantu proses pecahnya tablet (Shangraw, 1980). Selain bahan penghancur, digunakan pula bahan pengisi. Bahan pengisi yang digunakan adalah Starch 1500 yang merupakan bahan yang multifungsi karena penggunaannya dapat sebagai *disintegrant*, pengisi dan pengikat (Kibbe, 2006). Starch 1500 merupakan pengisi yang tidak larut air, ini memberikan kelebihan yaitu menaikkan efektifitas daya pengembangan dari bahan penghancur,

sehingga daya disintegrasi menjadi lebih cepat. Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian untuk menentukan formula optimum dari kombinasi Primojel® dan Starch 1500.

B. Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh penambahan Primojel® sebagai bahan penghancur dan Starch 1500 sebagai bahan pengisi dalam pembuatan *fast disintegrating tablet* antasida terhadap sifat fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi Primojel® sebagai bahan penghancur dan Starch 1500 sebagai bahan pengisi sehingga didapatkan formula tablet yang optimum dan memenuhi persyaratan tablet *fast disintegrating* antasida.

D. Tinjauan Pustaka

1. Antasida

Antasida adalah senyawa yang mempunyai kemampuan menetralkan asam lambung atau mengikatnya. Sediaan antasida dapat digolongkan menjadi 3, yaitu: dengan kandungan aluminium dan atau magnesium, kandungan natrium bikarbonat, dan kandungan bismut dan kalsium. Antasida bermanfaat untuk mengobati penyakit saluran cerna. Antasida sering kali dapat meringankan gejala-gejala yang muncul pada penyakit *dispepsia* tukak maupun bukan tukak, serta pada penyakit *refluks gastroesophageal (gastroesofagitis)*. Antasida paling baik diberikan ketika gejala-gejala muncul atau diperkirakan akan muncul, lazimnya di antara waktu makan dan sebelum tidur. Pemberian antasida bersama-sama obat lain harus dihindari karena mungkin mengganggu absorpsi obat lain (Anonim, 2000).

Antasida, yang merupakan kombinasi aluminium hidroksida dan magnesium hidroksida, bekerja menetralkan asam lambung dan menginaktifkan pepsin, sehingga rasa nyeri di ulu hati akibat iritasi oleh asam lambung dan pepsin berkurang. Efek laksatif dari magnesium hidroksida akan mengurangi gelembung-gelembung gas, yakni efek konstipasi dari aluminium hidroksida, dalam saluran cerna yang menyebabkan rasa kembung berkurang. Saat diminum, obat akan segera bereaksi dengan asam yang ada di lambung, sehingga terbentuk senyawa yang relatif netral (Darsono, 2009).

2. Fast Disintegrating Tablet

Fast disintegrating tablet merupakan tablet yang didesain untuk cepat hancur di dalam *saliva* tanpa perlu adanya air, dibutuhkan waktu sampai satu menit untuk terdisintegrasi. Formulasi ini diresepkan untuk pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan, seperti pada pasien pediatri, geriatri, dan gangguan mental (*skizofrenia*) (Kumaresan, 2008).

Keuntungan utama dari formulasi FDT adalah sediaan ini mengkombinasi keuntungan formulasi sediaan cair dan tablet konvensional. Keunggulan FDT pada sediaan padat yaitu memberikan kemudahan dari formulasi tablet, memiliki stabilitas yang baik, dosis akurat, ukuran kemasan kecil, mudah dalam penanganan oleh pasien. Keunggulan dalam sediaan/formulasi cair yaitu memudahkan untuk menelan, cepat terabsorpsi, tidak ada resiko untuk obstruksi fisik dari bentuk sediaan (Fu *et al.*, 2004).

Sediaan FDT ini mempunyai beberapa karakteristik yang membedakannya dari bentuk sediaan yang lain. Penutupan rasa adalah hal yang sangat penting dalam formulasi FDT yang bisa diterima. Umumnya formulasi tablet tidak mempermasalahkan hal tentang penutupan rasa, karena diasumsikan bahwa sediaan tersebut tidak akan melarut sampai sediaan tersebut melewati rongga mulut. Kebanyakan suspensi oral, sirup, dan tablet kunyah hanya mengandung *flavor*, gula dan pemanis lain untuk menyamarkan rasa pahit obat. Metode untuk menutup rasa dalam tablet *fast disintegrating* meliputi pemanis dan *flavor*, namun bahan-bahan tersebut tidak cukup untuk menutup rasa obat yang pahit. Oleh karena itu, untuk menutupi rasa yang tidak enak digunakan metode *flavoring*

technique selain itu dapat dilakukan dengan metode *mikroenkapsulasi*, dan *nanoenkapsulation*. Kelemahan utama dari tablet jenis ini adalah membutuhkan suatu sistem pengemasan yang lebih pada tingkat perlindungannya, hal ini berkaitan dengan kekerasan dan kerapuhan tablet yang lebih rendah serta sangat *porous* (Sulaiman, 2007).

3. Bahan Tambahan Tablet

Bahan penolong atau bahan tambahan tablet sangat diperlukan mengingat sebagian besar bahan aktif tidak mempunyai sifat seperti yang diinginkan. Bahan penolong ditambahkan untuk mendapatkan tablet yang berkualitas (Bandelin, 1989). Bahan tambahan yang pada umumnya digunakan dalam pembuatan FDT antara lain :

a. Bahan pengisi (*diluent*)

Bahan pengisi menjamin tablet memiliki bobot dan ukuran tablet yang diinginkan jika dosis zat aktif tidak cukup untuk membuat *massa* tablet, memperbaiki daya kohesi sehingga tablet dapat dikempa dengan baik, serta mengatasi masalah kelembaban yang mempengaruhi kestabilan zat aktif.

Bahan pengisi secara umum merupakan bahan yang *inert*. Namun bahan pengisi juga dapat mempengaruhi biofarmasetika, kimia dan material fisik dari tablet yang dihasilkan (Baley *et al.*, 1989). Bahan pengisi menjamin suatu sediaan tablet mempunyai ukuran atau *massa* yang dibutuhkan (Voigt, 1984). Berdasarkan kelarutan bahan pengisi dapat dibedakan menjadi dua macam yaitu:

- 1) Bahan pengisi yang larut air: laktosa, sukrosa, glukosa, manitol, dekstrosa.

- 2) Bahan pengisi tidak larut dalam air: kalium fosfat, amilum termodifikasi, mikrokristalin selulosa (Sheth *et al.*, 1980).

Sifat kelarutan bahan pengisi akan mempengaruhi kecepatan dan mekanisme disintegrasi. Bahan pengisi yang larut air akan menyebabkan peningkatan viskositas cairan penetrasi sehingga bertendensi menurunkan efektifitas daya mengembang bahan penghancur sedangkan bahan pengisi tidak larut air akan menghasilkan daya disintegrasi yang cepat (Sulaiman, 2007).

b. Bahan Penghancur (*Superdisintegrant*)

Bahan penghancur atau *superdisintegrant agent* merupakan bahan utama dalam formulasi FDT. *Superdisintegrant* ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet saat kontak dengan air dimana akan menaikkan luas permukaan dari fragmen-fragmen tablet yang akan mempermudah lepasnya obat dari tablet (Alifah, 2002). Daya mengembang *superdisintegrant* sangat tinggi dan cepat sehingga mampu mendesak ke arah luar secara cepat yang akan menyebabkan tablet cepat hancur. Penggunaan *superdisintegrant* hanya dibutuhkan dalam konsentrasi yang kecil. Adapun kekurangan dari *superdisintegrant* yaitu sangat higroskopis, sehingga tidak dapat digunakan untuk obat-obat yang sensitif terhadap kelembaban. *Crosscarmellose*, *Ac-Di-Sol*, *Crosspovidone M*, *Sodium starch glycolate*, *Alginic acid NF* merupakan contoh beberapa jenis *superdisintegrant* (Sulaiman, 2007).

Beberapa aksi *superdisintegrant* dalam mendisintegrasi tablet, antara lain:

1) Aksi kapiler (*Capillary action*)

Tablet yang merupakan hasil pengempaan dari granul, memiliki pori-pori kapiler. Dan pada saat tablet bersinggungan dengan medium air, maka air akan berpanetrasi masuk ke dalam pori-pori tablet. Akibatnya ikatan antar partikel menjadi lemah dan pada akhirnya tablet akan pecah (Sulaiman, 2007).

2) Pengembangan (*Swelling*)

Beberapa bahan penghancur apabila terkena air maka akan mengembang, akibatnya partikel penyusun tablet akan terdesak dan pecah. Hancurnya tablet dengan mekanisme ini dipengaruhi oleh struktur pori-pori tablet. Semakin kecil pori-pori granul yang ada di dalam tablet, maka semakin besar tenaga untuk menghancurkan tablet (Sulaiman, 2007).

3) Perubahan bentuk (*Deformation*)

Partikel yang mengalami penekanan pada proses pengempaan akan berubah bentuknya. Apabila tablet terkena air maka partikel yang membentuk tablet akan kembali ke bentuk asalnya, maka partikel tablet akan berdesakan sehingga tablet dapat hancur (Sulaiman, 2007).

c. Bahan pelicin

Bahan pelicin memudahkan pengeluaran tablet keluar ruang cetak melalui pengurangan gesekan antara dinding dalam lubang ruang cetak dengan permukaan sisi tablet. Bahan pelicin harus dapat mengurangi dan mencegah gesekan stempel bawah pada lubang ruang cetak, sehingga stempel bawah tidak macet (Voigt, 1984). Bahan pelicin yang umumnya digunakan adalah zat-zat yang bersifat *hidrofob*.

Bahan pelicin yang biasa digunakan adalah *talk*, *mg stearat*, *kalsium stearat*, *natrium stearat (lubricants)*; *natrium benzoat*, *natrium klorida*, *PEG 4000* dan *6000 (glidants)*; *colloidal silica*, *DL-Leucine* (Sulaiman, 2007)

d. Bahan Pengikat (*binder*)

Bahan pengikat berfungsi untuk membentuk granul atau untuk menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang dicetak langsung (Banker dan Anderson, 1986). Bahan pengikat yang biasa digunakan adalah *starch*, *gelatin*, *sukrosa*, *polivinilpirolidon*, dan *derivat selulosa* (misalnya *mikrokristalin selulosa*) (Alderborn, 2002).

e. Bahan pemberi rasa (*Flavour*)

Penambahan pemanis dan pemberi rasa biasanya hanya untuk tablet-tablet kunyah, hisap, *buccal*, sublingual, *effervescent* dan tablet lain yang dimaksudkan untuk hancur atau larut dalam mulut. Bahan pemanis yang biasa digunakan dalam pembuatan tablet dibagi dua yaitu, pemanis alami seperti *mannitol*, *lactosa*, *sukrosa*, *dektrosa* dan pemanis buatan seperti *sakarin*, *siklamat*, *aspartame* (Sulaiman, 2007).

4. Metode Pembuatan *Fast Disintegration Tablet*

Proses produksi sediaan padat seperti tablet merupakan tahapan proses yang kompleks. Tahapan ini melibatkan semua sifat fisika-kimia baik bahan aktif maupun eksipien serta interaksi yang terjadi antar semua komponen yang terdapat dalam formula (Sulaiman, 2007).

Metode pembuatan *fast disintegration tablet* antara lain:

a. *Freeze drying*

Metode ini obat (zat aktif) diselimuti matrik yang larut air bertujuan untuk meningkatkan waktu hancur tablet dalam beberapa detik ketika dimasukkan ke dalam mulut. Kekurangan dari metode ini membutuhkan biaya yang tinggi dan memiliki keterbatasan dalam penyesuaian dosis. Metode ini dapat digunakan untuk zat aktif yang secara kimia stabil, tidak larut air, dan memiliki ukuran partikel kurang dari 50 μm . Dosis tablet dengan metode *freeze-drying* hanya terbatas hingga 60 mg, semakin besar ukuran partikel akan mengakibatkan sedimentasi selama proses produksinya (Kundu dan Sahoo, 2008).

b. *Moulding*

Moulding dilakukan dengan dua cara, yaitu *moulding* dengan pemberian tekanan dan *moulding* dengan pemberian pemanasan. *Moulding* dengan pemberian tekanan dilakukan dengan cara campuran bahan yang telah dicampur, dibasahkan dengan pelarut (biasanya air atau etanol) di dalam plat sehingga membentuk *massa* lembab.

Moulding dengan pemanasan, obat dilarutkan dengan matrik yang mudah meleleh. Produk yang dihasilkan dengan metode ini berupa dispersi padat yang memiliki keuntungan mudah larut dalam waktu 5-15 detik dan dapat dibuat dengan dosis tinggi. Kekurangan metode ini yaitu memiliki kestabilan obat yang rendah, memiliki kekerasan tablet yang rendah, dan membutuhkan banyak biaya (Kundu dan Sahoo, 2008).

c. Metode Kempa Langsung (*Direct Compression*)

Metode ini digunakan untuk bahan aktif dengan sifat mudah mengalir atau sifat kohesif tinggi sehingga memungkinkan untuk langsung dikompresi dalam mesin tablet tanpa memerlukan granulasi basah dan kering (Ansel *et al.*, 2005).

Bahan-bahan yang dapat dikempa langsung harus baik sifat alirnya dan kompresibilitasnya, harus *inert*, tidak berasa, dapat dikerjakan kembali, bisa pecah dan murah (Banker dan Anderson, 1986).

Keuntungan yang utama dari tabletisasi langsung adalah untuk bahan obat yang peka lembab dan panas serta untuk bahan obat yang stabilitasnya terganggu akibat proses granulasi, dapat dibuat menjadi tablet (Voigt, 1984). Selain itu metode pembuatan tablet secara kempa langsung merupakan metode yang sangat disenangi, hal ini karena kempa langsung memberi beberapa keuntungan diantaranya: tahapan produksinya sangat singkat (hanya pencampuran dan pengempaan), peralatan yang dibutuhkan tidak banyak, ruangan yang dibutuhkan kecil dan tidak banyak, tenaga yang mengerjakan dibutuhkan lebih sedikit karena prosesnya singkat maka stabilitasnya tetap terjaga (dapat meningkatkan stabilitas produk) (Sulaiman, 2007).

d. Granulasi Basah (*wet granulation*)

Metode ini merupakan yang terluas digunakan orang dalam memproduksi tablet kompresi (Ansel *et al.*, 2005). Granulasi basah adalah metode yang konvensional dalam mengubah serbuk kedalam butiran halus, mudah mengalir, dan memiliki kekompakan sehingga bentuk tablet bagus (Van Kamp, 1987).

Larutan bahan pengikat biasanya digunakan secukupnya agar ikatan partikelnya minimal. Jika partikel-partikel serbuk dibasahi pada tingkat permukaan, suatu lapisan cairan akan terbentuk pada permukaannya dan dapat bergabung membuat jembatan cairan pada titik kontak, hal ini berpengaruh pada kekompakkan tablet (Sheth *et al*, 1980).

Metode ini digunakan untuk obat-obat yang tahan terhadap pemanasan dan yang tidak mudah terurai oleh air. Keuntungan dari metode ini antara lain menaikkan koneksitas dan kompresibilitas serbuk. Sehingga tablet yang akan dibuat dengan mengempa sejumlah granul pada tekanan kompresi tertentu diperoleh *massa* yang kompak dalam arti bentuk tablet bagus, keras dan tidak rapuh (Sheth *et al*, 1980). Kekurangan dari metode ini yaitu perlu banyak tenaga, memerlukan material yang harus dipertimbangkan dan ditangani banyak orang untuk memproses langkah-langkah tersebut dan mahal (Van Kamp, 1987).

5. Sifat Fisik Granul

a. Kandungan Lembab (*Moisture Content*)

Material yang akan dikempa harus memiliki kandungan lembab/kadar air dalam batas-batas tertentu. Hal ini penting karena berhubungan dengan sifat alir, proses pengempaan, kompaktibilitas, dan stabilitas. Salah satu cara untuk mengetahui kelembaban suatu bahan padat adalah dengan perhitungan menggunakan data berdasarkan bobot keringnya. Angka hasil perhitungan ini dianggap sebagai kandungan lembab (MC/*moisture content*) (Sulaiman, 2007).

Persamaan untuk menghitung MC yaitu:

$$MC = \frac{\text{bobot air dalam sampel}}{\text{bobot sampel kering}} \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

b. Kecepatan alir

Uji sifat alir campuran serbuk dilakukan dengan menguji kecepatan alir suatu campuran serbuk. Kecepatan alir merupakan metode pengukuran yang sangat sederhana dan dapat langsung diketahui kecepatan atau waktu yang dibutuhkan sejumlah serbuk untuk mengalir. Pada umumnya serbuk dikatakan mempunyai sifat yang baik jika 100 gram serbuk yang diuji mempunyai waktu alir ≤ 10 detik atau mempunyai kecepatan alir ≥ 10 gram/detik (Sulaiman, 2007).

6. Sifat Fisik *Fast Disintegrating Tablet*

a. Keseragaman bobot tablet

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan dengan cara menimbang 20 tablet satu per satu, kemudian menghitung bobot rata-rata tablet. Tidak boleh lebih dari 2 tablet masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dan harga yang ditetapkan dalam kolom A, dan tidak ada 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan dalam kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet maka dapat digunakan 10 tablet, tidak satu pun bobot tabletnya menyimpang lebih dari bobot rata-rata yang ditetapkan dalam kolom A, dan tidak boleh 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari bobot tablet rata-rata yang ditetapkan dalam kolom B (Anonim, 1979).

Tabel 1. Persentase penyimpangan bobot tablet

Bobot Rata-Rata	Penyimpangan Bobot Rata-Rata dalam %	Penyimpangan Bobot Rata-Rata dalam %
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai 150 mg	10%	20%
151 mg sampai 300 mg	7,5%	15%
Kebih dari 300 mg	5%	10%

b. Kekerasan

Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam goncangan, pengikisan dan ketahanan tablet selama pengemasan dan pengangkutan sampai ke konsumen. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi porositas, sifat dari bahan yang dikempa, banyaknya bahan pengikat dan metode pembuatan tablet. Kekerasan tablet diukur dengan *hardness tester*. Tablet mempunyai kekerasan 4-8 kg (Parrott, 1970). Tablet harus cukup keras dan tahan pecah waktu dikemas dan penanganan secara normal, tapi juga cukup lunak untuk melarut dan hancur saat digunakan (Ansel *et al.*, 2005).

c. Kerapuhan

Uji ini bertujuan untuk mengetahui kekuatan dan ketahanan tablet akibat gesekan dan goncangan mekanik pada tablet. Alat yang digunakan adalah *friabilator*. Caranya yaitu 20 tablet bebas debu ditimbang, kemudian dimasukkan dalam *friabilator* dan diputar selama 100 putaran. Setelah selesai, tablet diambil dari alat, dibebaskan debu kemudian ditimbang. Selisih berat tablet sebelum dan sesudah diuji dibagi dengan berat tablet mula-mula dikalikan dengan 100% merupakan angka kerapuhan. Kerapuhan tablet yang dipersyaratkan tidak boleh lebih dari 0,8% (Gunsel dan Kanig, 1976). Nilai kerapuhan lebih dari 1% dianggap kurang baik (Banker dan Andesson, 1986).

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{M_1 - M_2}{M_2} \times 100\% \dots\dots\dots(2)$$

d. Waktu hancur

Waktu hancur tablet diuji dengan meletakkan tablet pada sejumlah tertentu air dan kemudian dicatat waktu, tablet terdisintegrasi. Faktor-faktor yang

berpengaruh terhadap waktu hancur antara lain bahan pengisi, jumlah dan jenis bahan kompresi (Fonner *et al.*, 1981). Waktu untuk penghancuran FDT umumnya kurang dari 1 menit dan penghancuran yang dapat dialami pasien rentangnya 5-30 detik. Waktu hancur untuk FDT perlu dimodifikasi karena penghancuran disyaratkan tanpa air, jadi tes menggunakan cairan yang mengandung air liur (*saliva*) buatan (Klancke, 2003).

7. Optimasi Model *Simplex Lattice Design*

Optimasi adalah suatu metode atau desain eksperimental untuk memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara matematis (Amstrong dan James, 1996). Model *Simplex Lattice Design* adalah model optimasi yang paling sederhana, baik digunakan untuk optimasi campuran antar bahan dalam sediaan padat, semi padat atau pemilihan pelarut. Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen. Setiap perubahan fraksi dari salah satu komponen dari campuran akan mengubah sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain. Jika X_1 adalah fraksi dari komponen 1 dalam campuran fraksi, maka :

$$0 \leq X_1 \leq 1, 2, \dots, q \dots \dots \dots (3)$$

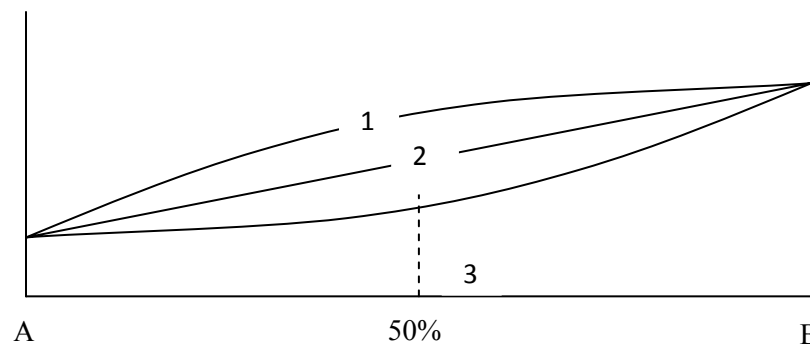
Campuran terdiri dari beberapa komponen dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$X_1 + X_2 + \dots + X_q = \dots \dots \dots (4)$$

Area yang menyatakan semua kemungkinan kombinasi dari komponen-komponen dapat dinyatakan oleh interior dan garis batas dari suatu gambar

dengan q tiap sudut dan $q-1$ dimensi. Semua fraksi dari kombinasi 2 campuran dapat dinyatakan sebagai garis lurus.

Jika ada 2 komponen ($q=2$), maka akan dinyatakan sebagai 1 dimensi yang merupakan gambar garis lurus seperti terlihat pada gambar 2, titik A menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen A, titik B menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen B, sedangkan garis AB menyatakan semua kemungkinan campuran A dan B. Titik C menyatakan campuran 0,5 komponen A dan 0,5 komponen B.



Gambar 1. Simplex Lattice Design model linear (Armstrong and James, 1996).

Kurva 1 menunjukkan bahwa adanya interaksi yang positif, yaitu masing-masing komponen saling mendukung. Kurva 2 menunjukkan bahwa tidak ada interaksi yaitu masing-masing komponen tidak saling mempengaruhi. Sedangkan kurva 3 menunjukkan bahwa adanya interaksi yang negatif, yaitu masing-masing komponen saling meniadakan.

Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan persamaan :

$$Y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{1,2} X_1 X_2 \dots \dots \dots (5)$$

Y : respon

X_1 dan X_2 : fraksi dari tiap komponen

β_1 dan β_2 : koefisien regresi dari X_1, X_2

$\beta_{1.2}$: koefisien regresi dari interaksi X_1-X_2

Untuk $q=2$, maka persamaan (2) berubah menjadi $X_1+X_2=1$

Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan Y adalah respon yang diinginkan. Nilai X_1 ditentukan, maka X_2 dapat dihitung. Setelah semua nilai didapatkan, dimasukkan ke dalam garis maka akan didapatkan *contour plot* yang diinginkan (Amstrong dan James, 1996).

Dalam menentukan formula optimum, perlu diperhatikan sifat fisik campuran serbuk dan tablet yang dihasilkan. Penentuan formula optimum didapatkan dari respon total yang paling besar, respon total dapat dihitung dengan rumus, yaitu :

$$R \text{ total} = R_1 + R_2 + R_3 + R_n + \dots \dots \dots (6)$$

$R_{1,2,3,n}$ adalah respon masing-masing sifat fisik campuran serbuk dan tablet.

Setelah diperoleh R total dan formula yang optimum, maka dilakukan verifikasi pada tiap formula yang memiliki respon paling optimum pada setiap uji sifat fisik campuran serbuk dan tablet. Tujuan dilakukan verifikasi adalah untuk menentukan formula yang nilainya paling optimum (Amstrong dan James, 1996).

8. Uji Penetralkan Asam Lambung

Uji penetralan asam lambung dilakukan untuk mengetahui seberapa besar antasida tersebut dapat menetralkan keasaman lambung dengan menggunakan

simulasi cairan lambung buatan (USP 23). Cairan lambung buatan ini dibuat dengan melarutkan NaCl dan HCl ke dalam aqua bebas CO₂ sampai terbentuk pH 1,2 (pH lambung). Prosedur laboratorium in vitro ini berfungsi sebagai representasi sifat dinamis dari perut sejati dalam tubuh dan berfungsi sebagai metode evaluasi medis antasid (Kaplan, 1966).

9. Evaluasi Kelayakan *Fast Disintegrating Tablet*

Evaluasi kelayakan FDT dilakukan dengan *teknik accidental sampling*, dengan populasi heterogen sejumlah 20 responden dengan cara sebagai berikut : masing-masing responden diminta pula memberi tanggapan rasa, waktu hancur terhadap formula A dan B, kemudian responden diminta untuk mengisi *questioner* yang telah disediakan.

10. Monografi Bahan Tambahan

a. Alumunium hidroksida

Gel alumunium hidroksida kering adalah bentuk *amorf* alumunium hidroksida, sebagian hidroksida disubstitusikan dengan karbonat. Mengandung setara tidak kurang dari 76,5% Al(OH)₃ dan dapat mengandung alumunium karbonat dan alumunium bikarbonat basa dalam jumlah bervariasi. Pemerian, serbuk *amorf*, putih, tidak berbau, tidak berasa dan tidak larut dalam asam alkali hidroksida (Anonim, 1995). Alumunium hidroksida mempunyai mekanisme sebagai *adstringens*, yakni menciutkan selaput lendir berdasarkan sifat ion-alumunium yang membentuk kompleks dengan antara lain protein, juga dapat menutupi tukak lambung dengan suatu lapisan pelindung (Tjay dan Rahardja, 2007).

b. Magnesium hidroksida

Magnesium hidroksida yang telah dikeringkan pada suhu 105°C selama dua jam mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 100,5% $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Pemeraniannya, serbuk putih, ruah. Kelarutannya praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol, larut dalam asam encer (Anonim,1995). Magnesium hidroksida praktis tidak larut dan tidak efektif sebelum bereaksi dengan HCl membentuk MgCl_2 . Magnesium hidroksida yang tidak bereaksi dengan HCl akan tetap berada dalam lambung dan akan menetralkan HCl dari hasil sekresi lanjutan sehingga masa kerjanya lama (Estuningtyas dan Azalia, 2007).

c. Primojel[®]

Primojel[®] merupakan derivat dari amilum kentang yang memiliki seperti *carboxymethyl cellulose*. Nama lain dari Primojel[®] adalah *sodium starch glycolat* atau *sodium carboxymethyl starch*, merupakan serbuk putih yang free flowing. Primojel[®] merupakan salah satu dari *superdisintegrant* yang efektif digunakan dalam pembuatan tablet secara granulasi basah maupun cetak langsung. Efektif pada konsentrasi 2-8% dan konsentrasi diatas 8% umumnya menambah waktu hancur tablet (Edge dan Miller, 2006). Unsur utama yang diperhatikan dalam pembuatan tablet *fast disintegrating* adalah bahan penghancur. Kemampuan Primojel[®] sangat baik karena kemampuan mengembangnya yang cukup besar dengan tetap mempertahankan keutuhan tabletnya sehingga pengembangan tersebut dapat memberikan dorongan ke daerah sekitarnya sehingga membantu proses pecahnya tablet (Shangraw *et al.*, 1980).

d. Starch 1500

Starch 1500 merupakan *partially pregelatin starch*. Merupakan hasil dari modifikasi fisik pati jagung dengan tekanan tinggi yang menghasilkan bahan dengan ukuran partikel yang lebih besar. Konsentrasi Starch 1500 yang digunakan sebagai pengisi biasanya 5-75% (Kibbe, 2006). Starch 1500 terdiri dari 5% amilosa bebas, 15% amilopektin dan 80% amilum yang tidak dimodifikasi (Gohel, 2005). Starch 1500 adalah eksipien farmasi yang unik menggabungkan beberapa properti dalam satu produk (multifungsi). Starch 1500 mempunyai beberapa fungsi yaitu sebagai pengisi, penghancur, dan memiliki sifat sebagai pelicin. Hal ini sangat fleksibel, dan efektif dalam berbagai metode pengolahan bentuk sediaan oral padat, seperti kompresi langsung, granulasi basah, dan granulasi kering. Starch 1500 memiliki kompaktibilitas, sifat alir yang baik. Hal ini sangat serbaguna sebagai pengisi, menjadi efektif dalam berbagai metode pengolahan untuk bentuk sediaan oral padat (Anonim, 2007).

e. PEG 4000

PEG 4000 merupakan suatu polimer, dengan bobot molekuler yang tinggi dari *ethylene oxide* dan merupakan campuran dari polimer dengan tingkat polimerisasi yang berbeda. PEG 4000 mudah larut dalam air, dalam *etanol* (95%) *P* dan dalam *kloroform P*, praktis tidak larut dengan *eter P* (Anonim, 1979). PEG dapat digunakan pada pemakaian formulasi farmasi berupa sediaan parenteral, topikal, *ophthalmic*, oral, dan rektal. PEG stabil, hidrofil, dan tidak mengiritasi kulit (Price, 2006). PEG 4000 dalam formulasi sediaan tablet biasanya digunakan sebagai bahan pelicin dengan konsentrasi 2-5% (Sulaiman, 2007).

f. *Polivinilpirolidon (PVP)*

PVP merupakan hasil polimerasi *1-vinilpirolid-2-on*, dalam bentuk polimer rumus molekul $(C_4H_5NO)_n$, bobot molekul berkisar antara 10.000 hingga 700.000 berupa serbuk putih atau putih kekuningan; berbau lemah atau tidak berbau, higroskopis, mudah larut dalam air, *etanol (95%) P*, *kloroform P*; praktis tidak larut dalam *eter P* (Anonim, 1979). Selain sebagai bahan pengikat pada pembuatan tablet, PVP juga dapat digunakan sebagai agen pensuspensi meningkatkan disolusi, meningkatkan kelarutan, dan menambah viskositas baik sediaan oral maupun topikal. PVP sebagai bahan tambahan tidak bersifat toksis, tidak menginfeksi kulit dan tidak ada kasus sensitif. Penggunaan PVP dalam formulasi tablet dalam konsentrasi 0,5-5% (Kibbe, 2006).

g. *Aspartam*

Aspartam merupakan pemanis sintesis non-karbohidrat, *aspartyl-phenylalanine-l-methyl ester*, atau merupakan bentuk metil ester dari dipeptida dua asam amino yaitu asam amino asam aspartat dan asam amino esensial fenilalanin. Aspartam terutama digunakan sebagai pemanis dalam beberapa produk makanan dan produk farmasi termasuk tablet. Aspartam merupakan serbuk kristal tanpa bau dengan rasa yang sangat manis (180-200 kali sukrosa). Kelarutannya sangat larut dalam etanol 95%, larut dalam air. Aspartam stabil pada suhu kering. Menurut WHO masukan per hari aspartam sampai 40 mg/kg BB (Wang, 2006).

E. Landasan Teori

Fast disintegrating tablet diformulasikan dengan bahan-bahan tambahan yang sesuai. Pemilihan bahan penghancur dan bahan pengisi merupakan tahap yang paling kritis untuk mengembangkan *fast disintegrating tablet* yang memiliki waktu hancur yang cepat dan stabil selama penyimpanan (Kucinskaite *et al.*, 2007). *Superdisintegrant* merupakan bahan penghancur yang daya disintegrasinya sangat baik dan juga cukup efektif bila ditambahkan secara intragranular. Primojel[®] merupakan salah satu bahan *superdisintegrant*. Primojel[®] merupakan modifikasi dari amilum dan mempunyai daya pengembangan yang sangat tinggi sehingga dapat mempercepat proses hancurnya tablet (Edge dan Miller, 2006). Konsentrasi yang digunakan pada sediaan tablet 2%-8%. Primojel[®] bila terkena air akan mengembang akibatnya granul/ partikel penyusun tablet akan terdesak dan akhirnya hancur (mekanisme *swelling*). Penambahan Primojel[®] dapat mempercepat waktu hancur tablet tetapi meningkatkan kerapuhan tablet (Widjaja, 2006).

Bahan pengisi yang digunakan untuk memperbaiki kompresibilitas dan sifat alir bahan aktif yang sulit dikempa serta memperbaiki daya kohesi sehingga dapat menaikkan sifat alir. Sifat kelarutan dan kompresibilitas dari bahan pengisi akan mempengaruhi kecepatan mekanisme disintegrasi. Bahan pengisi yang larut akan menyebabkan peningkatan viskositas cairan penetrasi sehingga dapat menurunkan efektifitas daya pengembangan penghancur sedangkan bahan pengisi yang tidak larut akan menghasilkan daya disintegrasi yang cepat (Sulaiman, 2007). Starch 1500 merupakan hasil dari modifikasi fisik pati jagung dengan

tekanan tinggi (Kibbe, 2006). Starch 1500 dapat digunakan sebagai pengisi karena memiliki kompresibilitas yang baik serta daya mengembang yang tinggi (Anonim, 2007). Metode pembuatan granul yang digunakan adalah granulasi basah karena zat aktif (aluminium dan magnesium hidroksida) yang digunakan porsi lebih banyak membuat sifat alir Starch 1500 menjadi kurang baik.

Optimasi dilakukan untuk mendapatkan konsentrasi Primojel[®] dan Starch 1500 yang optimal untuk formulasi FDT antasida dengan model *simplex lattice design* yang memiliki sifat fisik yang optimum.

F. Hipotesis

Kombinasi konsentrasi bahan penghancur Primojel[®] dan pengisi Starch 1500 berpengaruh terhadap sifat fisik dan *fast disintegrating tablet* antasida. Semakin besar kadar Primojel[®] diduga akan mempercepat waktu hancur dan memperbesar kerapuhan *fast disintegrating tablet*.